

GLOMERULOPATII

4.1. NEFROPATIILE GLOMERULARE

I. Definiție

Nefropatiile glomerulare (NG) sunt boli renale bilaterale, caracterizate prin manifestări clinice, urinare și funcționale renale, produse de leziuni cu localizare exclusivă sau predominantă la nivelul corpusculilor renali.

Semnele clinice și anomaliile biologice care însoțesc NG sunt rezultatul unor perturbări fundamentale:

- Alterarea permeabilității selective a barierei de filtrare glomerulară – ceea ce conduce la *proteinurie*;
- Migrarea elementelor figurate din sânge în lumenul nefronilor – antrenând *hematurie, leucociturie* și formare de *cilindri hematici sau leucocitari*;
- Reducerea suprafeței de filtrare glomerulară – ceea ce duce la *scăderea ratei de filtrare glomerulară*;
- Retenție de apă și sodiu – provocând *edeme* și/sau *HTA*.

NG constituie peste 50% din totalitatea cauzelor de *IRC terminală*.

II. Patogeneză

Leziunile glomerulare pot fi consecința unor anomalii diverse:

- *Imunologice*. Acestea constituie majoritatea NG și pot fi primitive (idiopatice) sau secundare (infecțioase, toxice, paraneoplazice, boli autoimune sistemice etc).
- *Hemodinamice*: HTA, insuficiența cardiacă, tromboza venei renale.
- *Metabolice*: diabetul zaharat, amiloidoza, boala Fabry.
- *Genetice*: sindromul Alport.

Patogeneza NG imune este mediată prin trei tipuri de anticorpi (Ac):

- **Ac care reacționează cu antigene (Ag) solubile**, din sânge, formând *complexe imune circulante, care se depun la nivelul glomerulilor*. Ag respective pot fi de

origine exogenă (microorganisme infecțioase, medicamente, proteine străine) sau endogenă (ADN, IgG, Ag tumorale etc).

▪ **Ac care reacționează cu Ag fixate la nivelul glomerulilor**, formând *complexe imune in situ*. Aceste Ag pot fi:

- *Captate (plantate) în glomeruli* (de origine exogenă sau endogenă).
- *Ag glomerulare native*:
 - Ag major al MBG (Ag *Goodpasture*) se găsește pe locusul NC1 al izoformei $\alpha 3$ a colagenului IV. Ac anti-Ag Goodpasture determină sindromul (limitat la rinichi) sau boala (pulmo-renală) Goodpasture;
 - Ag podocitare (în nefropatia membranoasă idiopatică).

Depozitele de complexe imune activează cascada complementului și alte procese inflamatorii.

▪ **Ac ANCA** (*anti-neutrophil cytoplasmic antibody*) se întâlnesc în cadrul unor *vasculite* sistemice (micropoliangeita, boala Wegener) sau limitate la rinichi. Acești ANCA nu se depun în rinichi, ci determină activarea neutrofilelor, care vor induce, la rândul lor, leziuni ale capilarelor glomerulare.

III. Anatomie patologică

Leziunile histologice elementare în glomerulonefrite

Agresiunea inflamatorie determină diverse tipuri de leziuni glomerulare, ce pot fi evidențiate prin *microscopie optică*, *imunofluorescență* sau *microscopie electronică*:

- *Endoteliale*: activare, proliferare, incluziuni celulare, endotelioză, necroză;
- *Mezangiale*: hipertrofie, proliferare, modificări morfologice, creșterea sintezei de matrice mezangială, mezangioliiză;
- *Epiteliale*: tumefierea și fuziunea proceselor podocitare, detașarea celulelor epiteliale viscerale, proliferarea celulelor epiteliale parietale (*crescents*);
- *Infiltrate cu celule inflamatorii* (PMN, monocite etc);
- *Alterarea MBG*: pierderea sarcinilor negative, rupturi, îngroșare și scleroză, distorsiuni (aspect de “roată dințată”);
- *Depozite imune* (Ig, C3 etc):

- o Mezangiale
- o Endomembranoase (sub-endoteliale)
- o Extramembranoase (sub-epiteliale)
- *Leziuni cicatriceale:*
 - o Glomeruloscleroza
 - o Fibroza interstițială

După *topografia leziunilor*, acestea pot fi:

- *Difuze* (afectează > 50% dintre glomeruli) sau *focale* (afectează < 50% dintre glomeruli);
 - *Globale* (afectează glomerulul în întregime) sau *segmentare* (afectează doar unele structuri sau zone ale glomerulului).

IV. Clasificare

(1) Din punct de vedere **etiologic**, NG se clasifică în:

- **NG primitive (idiopatice)**, în care suferința glomerulară apare ca o boală de organ, fără etiologie cunoscută și fără semne de afectare concomitentă a altor organe.
- **NG secundare**, în care etiologia leziunilor renale este cunoscută, iar acestea coexistă adesea cu afectări extra-renale (uneori în cadrul unei boli generale, sistemice) (vezi tabelul 1).

Loc pt. Tabelul I

(2) Din punct de vedere **evolutiv**:

- **NG acute**
- **NG subacute (rapid progresive)**
- **NG cronice**

(3) Din punct de vedere **histologic**:

- **NG cu leziuni proliferative (glomerulonefrite, GN):**
 - o *GN proliferative endocapilare*
 - *Mezangiale* (de ex., nefropatia cu depozite mezangiale de IgA, purpura Henoch-Schönlein);

- *Mezangiale și endoteliale*, focale (GN acute infecțioase nestreptococice – de ex. GN din endocardita infecțioasă, GN toxice, GN lupică proliferativă focală) sau difuze (GN acută post-streptococică, GN lupică proliferativă difuză).
- *GN proliferative extracapilare (crescentice)* (vasculite cu ANCA, sindrom Goodpasture, crioglobulinemii, unele forme de nefropatie lupică, nefropatie cu IgA etc).
- *GN membrano-proliferative* (GNMP primitivă, GNMP secundare post-infecțioase etc)
- **NG cu leziuni neproliferative (glomerulopatii):**
 - *Boala cu leziuni minime* (“minimal change disease”, primitivă sau secundară – în boala Hodgkin, infecția cu HIV etc)
 - *Glomeruloscleroza (hialinoza) focală și segmentară* (primitivă, în evoluția unei boli cu leziuni minime, sau secundară unei reducții nefronice, congenitale sau dobândite)
 - *Nefropatia membranoasă* (primitivă sau secundară – LES, paraneoplazică, post-infecțioasă, toxică/medicamentoasă etc)
 - *Glomeruloscleroza diabetică*
 - *Amiloidoza*
 - *Glomerulopatii fibrilare (non-amiloide) și imunotactoid*
 - *Glomerulopatii secundare bolilor vasculare* (HTA benignă sau malignă, vasculite, sclerodermia acută, sindromul hemolitic și uremic)
 - *Boala membranelor bazale subțiri și sindromul Alport* (ereditare)
 - *Boala Fabry* (infiltrarea glomerulilor cu lipide, datorită unui defcicit genetic de alfa-galactozidază)

(4) Din punct de vedere **clinic**, NG pot realiza următoarele cinci sindroame:

1. **Sindromul nefritic acut** (glomerulonefrita acută)
2. **Sindromul nefritic rapid progresiv** (glomerulonefrita rapid progresivă)
3. **Sindromul nefrotic**

4. **Anomaliile urinare asimptomatice** (proteinurie sau/și hematurie microscopică, fără HTA, edeme, sindrom nefrotic sau insuficiență renală)
5. **Sindromul nefritic/proteinuric cronic** (glomerulonefrita cronică)

A. SINDROMUL NEFRITIC ACUT

Se caracterizează prin:

Clinic – debut acut, cu:

- *HTA* (60%),
- *edeme* (85%),
- *oligurie* (50%),
- *hematurie macroscopică* (30%),

Biologic:

- *hematurie* (cu hematii dismorfice),
- *proteinurie moderată* (1 – 3 g/zi),
- *cilindri hematici* (și leucocitari) și
- adesea, *insuficiență renală*

Anatomo-patologic:

- *infiltrat celular inflamator* variabil și
- *proliferare celulară* (mezangială, endotelială și/sau epitelială).

Sindromul nefritic rapid progresiv este un sindrom nefritic acut, care are drept particularități:

- *insuficiență renală rapid progresivă* (în lipsa tratamentului, evoluează inexorabil către IRC terminală în câteva săptămâni sau luni);
- *anatomo-patologic: proliferare extracapilară (crescents)* (în majoritatea cazurilor)

B. SINDROMUL NEFROTIC

1. Definiție

Sindromul nefrotic (SN) se întâlnește în numeroase NG primitive și secundare și se caracterizează prin:

- *Proteinurie* > 3,5 g/zi (constituită esențialmente din albuminurie),
- *Hipoproteinemie* < 6 g/dl,
- *Hipoalbuminemie* < 3 g/dl,

la care se asociază adesea *edeme*, *hiperlipidemie*, *lipidurie* și *tulburări de coagulare*.

SN poate fi *pur*, sau se poate asocia cu elemente *nefritice* (hematurie, HTA, insuficiență renală), situație în care se numește SN *impur*.

2. Patogeneză

În SN, MBG suferă o modificare morfologică (ce se evidențiază prin MO sau doar prin ME), care se însoțește de *alterarea funcției de barieră electrostatică* și/sau de *barieră mecanică*. Sindromul nefrotic cu leziuni minime se datorează unei pierderi a selectivității electrice, în timp ce în alte NG (de exemplu, nefropatia membranoasă) este alterată esențialmente bariera mecanică. În primul caz, proteinuria este constituită în cea mai mare parte din albumină (*proteinurie selectivă*), iar în al doilea caz, albuminuria se însoțește și de pierderea de proteine plasmatică cu greutate moleculară mai mare (*proteinurie neselectivă*). În SN pur, proteinuria este de regulă selectivă, în timp ce în SN impur, proteinuria este neselectivă.

Pierderea urinară de albumină depășește capacitatea de sinteză hepatică, provocând astfel *hipoalbuminemia*.

Pierderea urinară a unor *proteine funcționale* poate avea numeroase consecințe:

- transferina → deficit relativ de fier → anemie feriprivă
- ceruloplasmina → deficit de cupru
- proteina transportoare a vitaminei D → osteoporoză, tulburări de creștere
- transcortina → hipocorticism
- *thyroxin-binding globulin* → hipotiroidie

- Ig și complement → risc de infecții
- antitrombina III → hipercoagulabilitate sangvină
- enzime, vitamine → diverse tulburări metabolice
- proteine transportoare de medicamente → risc de toxicitate medicamentoasă (crește fracția liberă).

3. Manifestări clinice

Urina spumoasă (cu aspect de “guler de bere”) se datorează proteinuriei masive. Este adesea remarcată de pacienți, iar reapariția acestui semn după o perioadă de remisiune indică recăderea SN.

Edemele se întâlnesc aproape constant în SN. Sunt *albe, moi, lasă godeu*. Inițial sunt discrete, palpebrale, apoi apar și retromaleolar, la gambe, în regiunea lombosacrată și scrotală. Extinderea edemelor este *proporțională cu severitatea hipoalbuminемiei*. Când albuminemia scade sub 1,5 g/dl, practic se constituie *anasarcă*, cu *edeme subcutanate* generalizate, *revărsate seroase* (pleural, pericardic, ascită, hidrocел) și *edeme viscerales* (edem al peretelui intestinal, edem cerebral, laringian, pulmonar), determinând simptome specifice legate de aceste localizări.

Există două teorii principale care explică dezvoltarea edemelor în SN:

Teoria clasică susține că *hipoalbuminemia* determină scăderea presiunii oncotice plasmaticе, ceea ce induce ieșirea apei din capilare sub acțiunea gravitației și apariția edemelor declive. Scăderea volemiei stimulează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) și retenția consecutivă hidro-salină, ceea ce agravează hipoalbuminemia și edemele.

Această teorie a fost contrazisă de evidențierea la numeroși pacienți cu SN a unei stări de normo- sau chiar hipervolemie și a unui gradient de presiune oncotică capilar-interstițiu normal. Ca urmare, a apărut o nouă teorie, conform căreia proteinuria induce o *retenție renală primară de apă și sare*, chiar înainte de instalarea hipoalbuminемiei. Această anomalie s-ar datora unei lipse de sensibilitate a tubilor nefronici la peptidele natriuretice, din cauza unui defect post-receptor.

4. Examenul urinii relevă:

Proteinuria masivă, *peste 3,5 g/(zi · 1,73 m²)* este elementul esențial al SN. Adesea depășește 5 – 10 g/zi. În absența colectării urinii din 24 ore, ea poate fi estimată

prin raportul proteine/creatinină (mg/mg) dintr-un eșantion de urină; un raport $> 3,5$ sugerează SN. Proteinuria poate fi:

- *selectivă* – în SN pur, când este constituită în cea mai mare parte din *proteine serice cu masă moleculară mică*: albumină ($> 85\%$), alfa-1, alfa-2 și beta-globuline, transferină, ceruloplasmină, factori ai coagulării etc.
- *neselectivă* – în SN impur, când se pierd și *proteine cu masă moleculară mai mare*, precum IgG.

Indicele de selectivitate (IS) se definește prin raportul clearance IgG/clearance transferină. Proteinuria este considerată selectivă dacă $IS < 0,1$ și neselectivă dacă $IS > 0,2$.

Lipiduria este constituită din colesterol, trigliceride și fosfolipide. În urină se evidențiază cilindri grăsoși și cristale birefringente de colesterol (cu aspect de “cruce de Malta” în lumină polarizată).

Hematuria se întâlnește în *SN impur*. Hematiile prezintă *dismorfism*, ce atestă originea lor glomerulară. Când hematuria este importantă, pot apare *cilindri hematici*.

5. Examenul sângelui evidențiază:

Hipoproteinemie $< 6 \text{ g/dl}$, cu **hipoalbuminemie** $< 3 \text{ g/dl}$. Electroforeza proteinelor serice mai poate evidenția alfa-2- și beta-globuline crescute (din cauza creșterii lipoproteinelor VLDL și, respectiv, a LDL). Gama-globulinele pot fi scăzute în SN sever, din cauza pierderilor urinare (excepție nefopatia lupică, unde sunt crescute).

Hiperlipidemia este prezentă la marea majoritate a pacienților cu SN, de tip mixt, proporțională cu nivelul proteinuriei. Nu se însoțește de semne clinice precum arc cornean, xantelasme ori xantoame.

Profilul lipidic plasmatic se caracterizează prin:

- creșterea lipoproteinelor VLDL și LDL în aproape 2/3 din cazuri (hiperlipoproteinemie de tip IIb sau III), numai a LDL (tip IIa), în aproximativ 1/3, sau numai a VLDL (tip IV), în 7%;
- compoziție anormală a LDL, bogate în trigliceride și în LDL mici și dense (sdLDL), cele mai aterogene;
- creșterea variabilă a trigliceridelor, serul putând fi clar, opalescent sau chiar lăptos;
- creșterea constantă a colesterolului total și a LDL-colesterolului;
- creșterea apo-B, paralelă cu LDL-colesterolul;

- HDL variabil, de la scăzut la ușor crescut, și cu modificari de compoziție: fracția HDL₃ crescută și fracția HDL₂ scăzută;

- creșterea lipoproteinei (a).

Mecanismele acestei hiperlipidemii nu sunt pe deplin clarificate. Sunt implicați mai mulți factori:

(1) Producția hepatică exagerată de VLDL are un rol major. Este o reacție la proteinurie. Sinteza VLDL este invers proporțională cu albuminemia și scade sub perfuzie de albumină.

(2) Acumularea de mevalonat. Mevalonatul este un precursor al colesterolului, care se acumulează în SN, probabil din cauza reducerii excreției sale renale și a unui defect de catabolizare, stimulând sinteza colesterolului.

(3) Scăderea activității lipoprotein-lipazei. Această enzimă este scăzută în țesutul adipos, cu un deficit relativ de apo-C II (un activator al enzimei).

(4) Reducerea funcției receptorului LDL

(5) Creșterea sintezei de HDL₃ și un defect în sinteza HDL₂.

Tulburările de coagulare. În SN există o stare de *hipercoagulabilitate*, explicată prin:

- *alterări ale factorilor coagulării*: creșterea nivelului seric al factorilor de coagulare II, V, VII, VIII și X (din cauza creșterii sintezei hepatice) și creșterea activității trombinei;

- *scăderea antitrombinei III* (factor anticoagulant), din cauza pierderii sale urinare;

- *alterarea fibrinolizei*: scăderea concentrației plasminogenului, ca urmare a pierderii sale urinare;

- *alterarea funcției plachetare*: creșterea agregabilității plachetare la ADP și collagen (asociată hiperlipidemiei și hipoalbuminemiei);

- *alterarea funcției endoteliale*.

6. Diagnosticul SN implică diagnosticul *pozitiv*, diagnosticul *diferențial* (cu alte sindroame edematoase), diagnosticul *formei clinice* (pur vs impur), diagnosticul *etiologic* și diagnosticul *anatomo-patologic*.

7. Puncția-biopsie renală este indicată în *toate cazurile de SN primitiv la adult*. Ea permite diagnosticul formei histologice, furnizează informații valoroase pentru prognostic și permite urmărirea evoluției prin biopsii repetate. De asemenea, PBR poate releva diagnosticul unui SN secundar (de exemplu, amiloidoza). Pe de altă parte, PBR nu este indicată, de obicei, în SN secundare (excepție nefropatia lupică).

8. Complicații

Malnutriția și tulburările de creștere la copil sunt cauzate de deficitul de proteine, vitamine, minerale și hormoni, precum și corticoterapie. Se manifestă prin întârzierea creșterii, diminuarea maselor musculare, tulburări trofice cutanate (alopecie, unghii friabile), osteomalacie etc.

Anemia, adesea microcitară, se datorează carenței de fier, secundare pierderii urinare de transferină.

Complicațiile infecțioase – asociate deficitului de Ig și terapiei imunosupresoare. Pot surveni în special infecții urinare și respiratorii, dar și cutanate, septicemii, peritonite primitive etc.

Complicațiile trombo-embolice, favorizate de starea de hipercoagulabilitate, apar la circa 25% dintre pacienți. Riscurile cele mai mari le au pacienții cu nefropatie membranoasă și cei cu proteinurie și hipoalbuminemie severe. Cel mai frecvent se întâlnesc tromboze venoase (tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare, embolii pulmonare, tromboza venelor renale), mult mai rar tromboze arteriale. *Tromboza venei renale* (caracteristică SN) este, de obicei, asimptomatică, dar se poate manifesta prin dureri lombare, hematurie micro- sau macroscopică sau insuficiență renală, iar diagnosticul este stabilit prin explorări imagistice ale venelor renale (echo-doppler, CT sau RMN).

Complicații cardiovasculare. Hiperlipidemia, tulburările de coagulare și HTA, precum și unele dintre afecțiunile cauzale (diabet, lupus, vasculite) reprezintă factori de risc pentru accidente cardiovasculare (coronariene, cerebrale etc).

Insuficiența renală cronică terminală poate surveni ca urmare a progresiei oricărei NG cronice. *Proteinuria masivă, caracteristică SN, este nefrotoxică*, accelerând progresia bolii renale către stadiul terminal.

9. Tratament

Tratamentul SN (independent de etiologie și de substratul histologic) cuprinde o serie de măsuri terapeutice *nespecifice*, cu caracter general, vizând *prevenirea și tratarea complicațiilor*:

Dieta trebuie să fie *hiposodată* (0,5–2–4 g sare/zi, în funcție de severitatea edemelor și a HTA) și *hipolipidică*. Se recomandă un aport caloric de 30 – 35 kcal/kg/zi și un aport proteic cotidian egal cu 0,7 g/kg + proteinuria.

Repausul la pat prelungit este indicat la pacienții cu SN sever, deoarece favorizează reducerea proteinuriei (cu până la 50%) și a edemelor. Totuși, pentru evitarea complicațiilor trombotice, se recomandă mers pe jos, în ritm moderat, 3-4 km de două-trei ori pe săptămână.

Tratamentul edemelor implică, în primul rând, restricție sodată. Administrarea de *diuretice* este necesară doar în cazurile asociate cu HTA sau edem pulmonar. Se folosesc de regulă diureticele *de ansă* (de exemplu, furosemid, 40 – 160 mg/zi), uneori asociate cu tiazidice sau/și cu antialdosteronice. Sub tratament diuretic, trebuie monitorizate: curba ponderală, diureza, TA, ionograma serică (Na, K), ureea, creatinina. Pacienții trebuie cântăriți zilnic, urmărind o scădere în greutate de circa 0,5 – 1 kg/zi, chiar și la cei cu edeme masive. O depletizare hidro-salină prea brutală poate antrena hipotensiune arterială și poate predispute la insuficiență renală acută și accidente trombotice.

Tratamentul hiperlipidemiei din SN constă, în primul rând, în tratamentul etiologic și patogenic al nefropatiei. *Lisinoprilul* poate determina ameliorarea dislipidemiei, independent de reducerea proteinuriei.

În ceea ce privește regimul alimentar, nu numai *restricția lipidică* în sine, dar și modificarea calitativă a grăsimilor și a proteinelor alimentare este importantă. Dieta vegetariană, bazată pe *soia și ulei de pește* poate ameliora dislipidemia și proteinuria. Totuși, numai măsurile dietetice nu sunt suficiente pentru controlul dislipidemiei, aproape în toate cazurile fiind necesară și administrarea de medicamente hipolipemiante.

Inhibitorii HMG-CoA reductazei (statinele) au o bună eficiență în reducerea atât a colesterolemiei, cât și a trigliceridemiei, și sunt bine tolerate. Pe de altă parte, statinele pot reduce proteinuria și declinul funcției renale. Derivații acidului fibric au o eficacitate

variabilă și risc crescut de rabdomioliză, din cauza creșterii fracției lor plasmaticice libere în condiții de hipoalbumemie.

Prevenirea trombozelor cu anticoagulante (antivitamine K) nu se recomandă decât dacă există factori de risc asociați, precum obezitate, imobilizare la pat, hipoalbumemie severă ($< 2 \text{ g/dl}$), Ac anti-fosfolipidici etc, în special în cazul nefropatiei membranoase. Tratatamentul anticoagulant curativ, pentru un accident trombotic constituit, trebuie să fie prelungit, până la remisiunea SN.

Prevenirea infecțiilor: vaccin anti-pneumococic

V. Tratatamentul nefroprotector nespecific în NG

Prevenirea progresiei bolii renale către stadiul de IRC terminală (nefroprotecția) este un obiectiv esențial în toate nefropatiile cronice. În acest scop, *reducerea TA și a proteinuriei* sunt cruciale. S-a demonstrat că scăderea TA duce la scăderea proteinuriei, iar diminuarea acesteia cu 1 g/zi poate încetini declinul RFG cu $1 - 2 \text{ ml/min}$ pe an. Ideal, proteinuria trebuie redusă *sub* $0,5 \text{ g/zi}$.

Tratatamentul antihipertensiv

Obiectivul principal este scăderea TA sistolice $< 130 \text{ mm Hg}$.

Tratatamentul non-farmacologic cuprinde: dieta hiposodată, scăderea ponderală (la obezi), evitarea abuzului de alcool și a unor medicamente ce cresc TA (vasoconstrictoare nazale, amfetamine, steroizi anabolizanți, estrogeni în doze mari, AINS).

Tratatamentul farmacologic se începe, de preferință, cu (1) un *inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)*. Această clasă de medicamente are, pe lângă efectul de scădere a TA și independent de acesta, un efect *antiproteinuric*, de *inhibare a angiotensinei* și de *scădere a presiunii intraglomerulare*, ceea ce îi conferă un avantaj față de alte clase de agenți antihipertensivi din punctul de vedere al nefroprotecției. IECA sunt preferați înaintea antagoniștilor receptorilor AT1 ai angiotensinei II (ARA II sau sartani), deoarece au, în plus, efecte cardioprotectoare mai clar demonstrate, cresc nivelul bradikininei (substanță vasodilatatoare și antifibrotică) și inhibă aldosteronul (profibrotic). De asemenea, multe dintre IECA sunt mai ieftine decât ARA II.

IECA sunt, în general, bine tolerate, chiar și la pacienții cu IRC avansată (creatininemie > 3 mg/dl), deși, în aceste cazuri, se impune mai multă prudență. Riscul de hiperkaliemie poate fi prevenit prin restricția aportului de potasiu și tratament asociat cu diuretice. Terapia cu IECA se poate însoți, adesea, de o creștere inițială a creatininemiei (cu până la 50%), dar, dacă această creștere rămâne stabilă, ea nu impune sistarea medicamentului. Se recomandă creșterea progresivă a dozei până la doza maximă tolerată. (Dozele mari sunt mai eficiente și evită apariția tahifilaxiei, manifestate la doze mici). Având în vedere beneficiile cardiovasculare și renale demonstrate în mari studii multicentrice randomizate, ramiprilul pare să fie IECA de elecție.

Dacă monoterapia cu IECA nu este suficientă pentru atingerea obiectivului TA și al proteinuriei, se vor adăuga, pe rând: (2) un *diuretic*, (3) un *ARA II* și (4), în ordinea preferinței, un *beta-blocant*, sau un *antagonist calcic non-dihidropiridinic* (diltiazem sau verapamil), sau *clonidină*, sau un *alfa-1-blocant*.

Diureticele sunt recomandate înaintea ARA II deoarece potențează efectul antihipertensiv al IECA, controlează retenția hidro-salină și sunt mai ieftine.

ARA II sunt indicate la pacienții care manifestă reacții adverse la IECA (tuse, angioedem, alergii). Losartanul și irbesartanul au demonstrat efecte antiproteinurice și nefroprotectoare la pacienții cu diabet zaharat tip II și nefropatie diabetică. Se recomandă, ca și pentru IECA, utilizarea dozei maxime tolerate. Față de IECA, ARA II au avantajul de a bloca angiotensina II generată pe calea chimazei și de a favoriza stimularea receptorilor AT₂ (cu efecte vasodilatatoare, antiproliferative și antifibrotice).

Asocierea IECA + ARA II are un efect antiproteinuric superior fiecăruia din cele două clase de medicamente în parte. De asemenea, combină avantajele specifice ale acestora (vezi mai sus), iar riscul de hiperkaliemie nu este crescut.

Metoprololul (un beta-blocant) a demonstrat calități antiproteinurice similare ramiprilului și superioare amlodipinei.

Blocantele canalelor de calciu dihidropiridinice (BCC-DH) trebuie evitate, deoarece, prin stimularea SRAA și efectul vasodilatator predominant pe arteriola aferentă, cresc presiunea intraglomerulară și, ca urmare, cresc proteinuria. O serie de mari eseuri randomizate la pacienți cu nefropatii cronice au arătat că BCC-DH, în comparație cu agenții care inhibă SRAA (IECA, ARA II și beta-blocantele), determină creșterea

semnificativă a proteinuriei și a ratei de progresie a IRC. Totuși, BCC-DH pot fi utilizate, în cvadruplă terapie, alături de IECA + diuretice + ARA II, pentru controlul TA.

Restricția proteică

S-a demonstrat că reducerea ingestiei de proteine de la nivelul obișnuit (1 – 1,5 g/kg/zi) la circa 0,7 g/kg/zi se asociază cu diminuarea proteinuriei cu 50%, inclusiv la pacienții cu proteinurie minimă (< 0,25 g/zi), ca și la cei cu SN. La acest nivel de aport proteic nu există risc de malnutriție, cu condiția ca aportul caloric să rămână adecvat. Se recomandă înlocuirea proteinelor animale cu *proteine din soia*, care au beneficii antiproteinurice, antifibrotice și antioxidante. Monitorizarea respectării restricției proteice se poate face prin măsurarea excreției urinare de uree în 24 ore.

Alte măsuri terapeutice

Restricția aportului de sodiu. Un consum de Na de peste 4,5 g/zi (12 g NaCl) poate anula complet efectul antiproteinuric al IECA. Complanța pacienților la restricția de Na poate fi verificată prin dozarea natriurezei (de exemplu, 100 mmol Na în urina din 24 ore = 6 g NaCl consumate în ziua respectivă).

Restricția aportului de lichide. Consumul excesiv de lichide nu este benefic și chiar poate crește proteinuria și rata de progresie a IRC.

Blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinice (BCC-NDH), verapamilul și diltiazemul, au efecte antiproteinurice și, posibil, nefroprotectoare. Se recomandă folosirea preparatelor cu eliberare prelungită. Asocierea BCC-DH + BCC-NDH are o bună eficacitate antihipertensivă și poate fi folosită în cadrul unor regimuri pluri-medicamentoase.

Terapia hipolipemiantă, în special cu *statine*, are efecte antiproteinurice, explicate probabil prin reducerea stressului oxidativ și creșterea oxidului nitric la nivel glomerular. Se recomandă folosirea unei doze maxime de la început (de exemplu, 40 mg simvastatină). În plus, scăderea colesterolemiei are beneficii cardiovasculare certe (probabil, fără prag inferior). Combinația IECA + statină potențează efectul antiproteinuric.

Diureticele antialdosteronice, spironolactona și eplerenona, în combinație cu IECA, reduc suplimentar proteinuria, dar cresc și riscul de hiperkaliemie severă.

Oprirea fumatului ar putea scădea proteinuria și progresia bolii renale.

Scăderea în greutate la pacienții obezi ar putea fi benefică, știind că obezitatea se asociază cu proteinurie și glomeruloscleroză focală și segmentară.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt, de regulă, de evitat la pacienții cu boală renală cronică și HTA. Totuși, în SN severe, pot scădea proteinuria, cu efecte simptomatice favorabile.

Bibliografie:

- Appel GB. Improved outcomes in nephrotic syndrome. *Clev Clin J Med* 2006; 73(2):161-167
- Cherchi M. Glomerular pathologies. In Rubin E & Farber JL, *Pathology*, 3rd ed., Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999
- Dairou F. Lipid disorders and cardiovascular risk in nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13[suppl 4]:30-33
- Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1999; 339(13):888-899
- Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(17):1202-1211
- Pichler RH, Shankland SJ. Glomerular diseases. *ACP Medicine* 2005; 1-20
- Schnaper WH, Robson AM. Nephrotic syndrome: minimal change disease, focal glomerulosclerosis, and related disorders. In Schrier RW, ed., *Diseases of the kidney and urinary tract*, 7th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2001
- Touchard G, Goujon JM. Les glomerulopathies: étude histopathologique. Séminaire National de Néphrologie. Domaine de Belesbat 15-17 juin 2000 - CUEN
- Vinen CS, Oliveira DBG. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* 2003; 79:206-213
- Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3217–3232

Tabelul 1: Cauzele NG secundare

Infecții	<i>Bacteriene:</i> GN post-streptococică, GN din endocardita infecțioasă, lepră, sifilis, tuberculoză etc; <i>Virale:</i> hepatitice B și C, HIV, <i>Fungice:</i> Aspergillus, Candida, Histoplasma <i>Parazitare:</i> Schistosoma, Plasmodium, Toxoplasma
Substanțe toxice	<i>Medicamente:</i> săruri de aur, captopril, penicilamină, AINS, litiu <i>Altele:</i> heroină, mercur, solvenți organici, vaccinuri, seruri, înțepături de insecte, venin de șarpe
Boli metabolice	Diabetul zaharat, amiloidoza, boala Fabry
Boli autoimune sistemice	<i>Colagenoze:</i> lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren, sclerodermia, dermato/polimiozita, poliartrita reumatoidă etc. <i>Vasculite:</i> purpura Henoch-Schönlein, vasculita lupică, vasculita din crioglobulinemie, poliangeita microscopică, granulomatoza Wegener, boala Goodpasture
Disproteinemii	Mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenström, crioglobulinemie, amiloidoza
Neoplazii	<i>Tumori solide:</i> bronșic, sân, stomac, colon etc <i>Hemopatii maligne:</i> boala Hodgkin, limfoame non-hodgkiniene, leucemie limfatică cronică, mielom multiplu
Boli genetice	Sindromul Alport, boala Fabry, sindromul nefrotic congenital, amiloidoze ereditare
Altele	HTA, insuficiența cardiacă, tromboza de venă renală, preeclampsia, sindromul hemolitic și uremic